·综述与专论·

慢性病共病患者认知功能障碍的研究进展

信博[1]，吴艺新[1]，张迪[2]，何雨欣[1]，杨珊[1]，李梦驰[1]，蒋文慧[1*]

1.710061 陕西省西安市，西安交通大学医学部护理学系
2.710061 陕西省西安市，西安交通大学医学部公共卫生学院
*通信作者：蒋文慧，教授/博士生导师；E-mail：jiangwenhui@xjtu.edu.cn

【摘要】 慢性病共病会加速认知功能衰退，导致认知功能障碍风险增加。但现有研究多探究单一或特定慢性病患者的认知状况，慢性病共病患者认知领域仍亟待探究。本研究介绍了慢性病共病患者认知功能障碍的流行病学特征，总结了影响因素，整理了慢性病共病模式与认知功能障碍的关联模式，并阐述了其发生机制，最后提出了防控策略，以期为今后慢性病共病患者的认知功能障碍防治提供借鉴。

【关键词】 慢性病共病；认知功能障碍；共病模式；综述
【中图分类号】 R 197.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0813

Advances in Cognitive Impairment in the Multimorbidity

XIN Bo[1]，*WU Yixin*[1]，*ZHANG Di*[2]，*HE Yuxin*[1]，*YANG Shan*[1]，*LI Mengchi*[1]，*JIANG Wenhui*[1*]
1.School of Nursing，Xi'an Jiaotong University，Xi'an 710061，China
2.School of Public Health，Xi'an Jiaotong University，Xi'an 710061，China
Corresponding author：JIANG Wenhui，Professor/Master supervisor；E-mail：jiangwenhui@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Multimorbidity accelerates cognitive decline and leads to an increased risk of cognitive impairment. However，existing studies have mainly explored the cognitive status of patients with a single or specific chronic disease，and the patient with multimorbidity remains to be urgently explored. The present study describes the epidemiological characteristics of cognitive impairment in multimorbidity，summarizes the influencing factors，organizes the association patterns between multimorbidity and cognitive impairment，elucidates the mechanisms underlying their occurrence，and finally proposes preventive and control strategies. The findings of this study are intended to serve as a valuable reference for future efforts in preventing and treating cognitive impairment in multimorbidity.

【Key words】 Multimorbidity；Cognitive impairment；Multimorbidity pattern；Review

随着人口老龄化进程加快，医疗保健、公共卫生政策的进步以及生活条件的改善，同一个体患有两种或两种以上慢性疾病的现象越来越普遍[1]，被称为慢性病共病（multimorbidity）。近年来，已有研究发现慢性病共病会加速认知功能的衰退，即慢性病共病累积越快，认知能力下降越严重，认知功能障碍的发生风险越高[2]。然而，现有研究多针对单一或特定慢性病患者的认知功能进行探究，却忽略了慢性病共病对认知的影响[3]。慢性病共病和认知功能障碍共同影响会导致健康预期寿命损失，生活质量下降、过早死亡和医疗保健成本增加等问题，对个人、家庭及社会造成严重的医疗和经济负担[4]。鉴于此，本文将立足于慢性病共病患者认知功能障碍视角，分析慢性病共病患者认知功能障碍的流行病学特征、影响因素、发生机制、共病模式和防控策略，以期为制订有针对性的、多学科综合预防和管理措施提供参考。

1 本文文献检索策略

计算机检索中文数据库包括中国知网、万方数据知识服务平台、维普网，慢性病共病相关中文检索词包括

基金项目：国家社会科学基金项目（22BGL253）；中国科协 2022 年度研究生科普能力提升项目（KXYJS2022077）
引用本文：信博，吴艺新，张迪，等. 慢性病共病患者认知功能障碍的研究进展［J］. 中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0813.［www.chinagp.net］
XIN B，WU Y X，ZHANG D，et al. Advances in cognitive impairment in the multimorbidity［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

“慢性病共病”“多重慢病”；认知功能障碍相关中文检索词包括“认知功能障碍”“认知障碍”“痴呆”。英文数据库包括PubMed、Web of Science、Embase，PsychINFO，CINAHL和Cochrane Central，慢性病共病相关英文检索词包括：“multimorbidity”“multiple chronic conditions”“concurrent chronic conditions”“concurrent chronic disorders”；认知功能障碍相关英文检索词包括“cognitive impairment”“cognitive defect”“cognition disorder”“cognitive deficit”“cognitive dysfunction”“dementia”。检索时间设定为建库至2023-10-20。纳入标准：探讨慢性病共病与认知功能障碍之间的关系，且语种为中文或英文的研究。排除标准：不是慢性非传染性疾病的研究，且排除与本文主题无关联、质量差和没有全文的研究。

2 慢性病共病患者认知功能障碍概况

目前，国内外大多数学者探讨身体健康状况与认知功能障碍之间的关系均集中于单一或特定的慢性病，较少探讨慢性病共病对认知功能的影响[4]。一项横断面研究发现，罹患慢性病共病与认知功能障碍的风险较高密切相关，与没有慢性病的人相比，从一种慢性病［*OR*（95%*CI*）=1.21（1.03~1.42）］至≥4种慢性病［*OR*（95%*CI*）=2.07（1.70~2.52）］，认知功能障碍的发生概率逐渐增加[5]。然而，探索慢性病共病与认知功能障碍间关系的纵向研究非常有限，以往的研究结果也不一致。一些研究发现，慢性病共病与5年后出现认知功能障碍的风险较高有关，认知功能障碍的风险［*HR*（95%*CI*）=1.38（1.05~1.82）］高于单一或无慢性病患者[6]。慢性病共病患者认知功能障碍发病率约是无共病人群的2倍［IR（95%*CI*）=3.41（3.30~3.53）与IR（95%*CI*）=1.87（1.80~1.94），与随访时间大于10年的慢性病共病相关的认知功能障碍风险高出59%（95%*CI*=1.47~1.71）[7]。一些研究也表明，慢性病共病与处理速度较差[8]和主观记忆抱怨[9]有关。然而，ELDHOLM等[10]的研究结果却发现，两者之间没有关联。因此，未来需要根据更多前瞻性队列研究，探究慢性病共病与之后发生认知功能障碍风险的关系。

3 慢性病共病患者认知功能障碍的影响因素

3.1 社会人口学因素

影响慢性病共病和认知功能障碍关系的社会人口学因素主要体现在年龄和性别两个方面。首先，HASSEN等[11]基于Whitehall Ⅱ大型前瞻性队列数据，对100 000多名参与者随访时间长达30年，发现慢性病共病（尤其是在中年发病时）与认知功能障碍风险有密切联系，在55岁的相关性最强，随着年龄增长逐渐减弱。与健康人群相比，在中年时患慢性病共病患认知功能障碍的风险高出近5倍，当老年时开始患慢性病共病时，风险则增加1.7倍[12]。可能原因是慢性病共病与脑容量之间的关联在中年人中比在老年人中更强[13]。此外，MARIA等[6]研究发现，慢性病共病患者的认知功能障碍发生风险在性别方面存在差异，男性患慢性病共病与认知功能障碍的关联性更强。可能原因是共病模式、代谢紊乱模式与脑总量、灰质和白质高强度之间的相关性在男性中强于女性[13]。因此，为预防或延缓认知功能障碍的发展，在中年慢性病共病患者中实施有针对性的干预至关重要，同时需加强对男性慢性病共病患者的关注，以期避免认知功能障碍的发生与发展。

3.2 慢性病数量因素

慢性病共病的数量与发生认知功能障碍风险增加密切相关，即疾病数量越多，认知功能障碍的发生风险越大[14]。我国湖南省一项研究发现，65岁以上老年人的认知功能障碍发生率随慢性病患病数量的增加而增加[15]。VASSILAKI等[6]研究发现，患有≥2种和≥4种慢性病的人群患认知功能障碍的风险是患1种或没有慢性病患者的1.38倍（95%*CI*=1.05~1.82）和1.61倍（95%*CI*=1.21~2.13）。SHANG等[14]也发现，罹患≥6种疾病的人患痴呆症的概率是正常人的3.97倍（95%*CI*=3.51~4.48）。此外，一项研究报告指出一些未被单独视为认知功能障碍风险因素的健康问题或疾病，当组合成虚弱指数时会导致虚弱指数升高，进而增加认知功能障碍的发生风险[16]。这表明，高疾病负担可能会增加认知功能障碍的风险，而改善总体健康状况可能会对减轻认知功能障碍的负担产生有利影响。然而，根据慢性病共病数量探究与认知功能障碍的关系存在一定局限性，如上述文献中量化多病负担的方式存在很大差异，常用的共病负担数字指数，如Charlson指数[17]或简单的疾病计数（0、1、2、3、4+种疾病），由于不能在特定疾病和结果之间建立直接联系，因此作用有限。

3.3 药物因素

服用多种药物（通常定义为每天服药≥5次）和不适当的药物治疗会对认知功能产生消极影响[18]。慢性病共病患者服用药物的数量和类型较多，多重药物治疗和药物间相互作用和/或累积效应，可能会增加慢性病共病患者认知衰退的风险[6]。例如，使用抗胆碱能、抗癫痫药或苯二氮卓类药物与药物引起的认知功能障碍有关[19]。然而，目前临床指南通常只针对单一疾病，而遵守这些指南可能会导致药物与疾病之间产生不良相互作用[20]。当前，未能对慢性病共病患者服用的不同治疗药物进行最佳的药物管理，可能会导致认知功能受损的风险[21]。因此，目前亟需探究慢性病共病患者的

合理化用药，以期减轻对认知功能的负面影响。

3.4 生活方式因素

慢性病共病和认知功能障碍有许多共同的生活方式风险因素（例如，久坐不动的生活方式、吸烟、饮食等）。慢性病共病患者若采取积极健康的生活方式，大约67%认知功能障碍可以预防，甚至可以将痴呆发病延迟3.50年[22]。SAKAKIBARA等[23]研究强调，不健康的生活方式因素越多，与慢性病共病相关的认知能力下降程度就越大，共同的致病途径起到了关键作用。具体而言，如不进行身体活动可能会增加血管和代谢负担，导致认知功能障碍风险增加，过度饮酒和吸烟会通过提升血管损伤和炎症过程而导致脑损伤[24]，而炎症可能加速大脑神经变性和血管病理学的改变[25]，进而增加认知功能障碍的发生风险。在社交互动方面，根据认知储备假说，参与身体、心理和社交刺激活动会提供神经资源的积累，可用于补偿慢性病共病对认知能力下降的影响，降低认知功能障碍发生风险[26]。此外，慢性病共病患者采取积极的生活方式且融入社会，将通过激活代偿网络来应对潜在的神经退行性过程来维持其脑容量[27]，丰富的社会网络激励慢性病共病患者互动和社交活跃，从而维持认知功能的完整性。然而，对某一时点不健康生活方式因素的自我报告测量，无法捕捉生活方式因素的累积效应，可能导致低估不健康生活方式因素与慢性病共病相关认知功能障碍之间的关联[28]。因此，今后有必要开展多时点、纵向研究，采用健康老龄化的生命历程方法，调查早期生活方式因素对延缓认知能力下降的累积效应。

4 慢性病共病与认知功能障碍的关联模式

了解慢性病共病模式对认知功能障碍发生风险的潜在影响非常重要，可能会揭示疾病组合之间的病理、生理学相互作用，从而探究慢性病共病患者发生认知功能障碍风险的规律，为制定精准的干预策略提供科学依据。

4.1 神经精神系统—心血管疾病—感觉障碍/癌症共病模式

GRANDE等[25]基于瑞典国家老龄化与护理研究数据（Swedish National Study on Aging and Care-Kungsholmen，SNAC-K），选取2 478名慢性病共病患者探究其12年后的认知功能情况，发现了三种与认知功能障碍发生风险增加的相关慢性病共病模式：（1）神经精神系统疾病共病群组，主要包括神经症、抑郁症和其他情绪障碍等；（2）心血管疾病共病群组，主要包括心脏衰竭、脑血管疾病等；（3）感觉障碍/癌症共病群组，主要包括听力障碍、视力障碍和各种癌症等。神经精神系统群组和心血管疾病群组在随访时患认知功能障碍的风险最高，其次是感觉障碍/癌症共病群组。该研究也提出，同时存在的炎症和遗传易感性会进一步增加慢性病共病患者认知功能障碍的发生风险。SNAC-K是一项基于大规模的、特征明确的人群队列研究，但该研究结果是基于临床诊断的，缺乏相关亚型特征的生物学标记。因此，未来需要生物学数据进一步证实研究结果，并探究慢性病共病模式关联背后的作用机制。

4.2 关节炎、哮喘、呼吸系统疾病和抑郁症-肥胖、糖尿病、高血压和血胆固醇高-心脏病、冠心病、脑卒中和肾病共病模式

CRISTIAN等[29]采用美国全国行为风险因素监测系统2019年数据（Behavioral Risk Factor Surveillance System，BRFSS），对15 621名慢性病共病患者进行调查。研究结果发现了三种与认知功能障碍发生风险增加相关的慢性病共病模式：（1）关节炎、哮喘、呼吸系统疾病和抑郁症；（2）肥胖、糖尿病、高血压和血胆固醇高；（3）心脏病、冠心病、脑卒中和肾病。该研究拓宽了慢性病共病的组合模式，为不拘泥于疾病数量的分组模式标准提供了依据。但该研究为横断面数据，慢性病共病与认知功能障碍之间因果关系无法判断，且所有疾病为自我报告的，可能存在回忆偏差，导致数据不准确。因此，未来需要进行纵向观察，对慢性病共病模式与认知功能障碍之间的关联进行因果推断，同时基于临床认知诊断或由专科医生根据慢性病共病情况进行病历分析，以减少偏差。

4.3 心理健康—心血管代谢疾病—炎症/自身免疫—癌症共病模式

MIZANUR等[30]分析英国生物银行队列基线（UK Biobank cohort 2006-2010）的447 888名无痴呆参与者，结果发现了四种与认知功能障碍发生风险增加相关的慢性病共病模式：（1）心理健康共病群组，主要包括精神分裂症和抑郁症；（2）心血管代谢共病群组，主要包括心脏或循环系统疾病、高胆固醇血症、脑卒中、糖尿病、高血压；（3）炎症/自身免疫共病群组，主要包括类风湿性关节炎、其他炎症性多关节病和银屑病；（4）癌症共病群组，主要包括各种癌症。与无慢性病共病的参照组相比，以心理健康共病和心脏代谢共病为主的多病群组认知功能障碍发生风险最高，炎症/自身免疫群组的风险水平居中，癌症群组的风险水平最低。该研究的数据具有大样本量，长随访期、数据详细且多样的优势，研究结果支持并补充了现有的关于慢性病共病和认知功能障碍之间可能存在的生物学和病理、生理联系的数据支持。然而，该数据库依赖于电子住院记录和死亡登记来确定慢性病和认知功能障碍情况，与初级保健数据没有关联，故不能完全代表少数民族、社会经济贫困等特殊群体，这可能影响结果的普遍性。因此，

未来需要在具有不同人口结构、疾病流行模式和医疗保健计划的其他人群中进行研究。

4.4 心血管代谢共病模式

通过上述慢性病共病模式分析，我们发现心血管代谢共病模式最为常见。2020 年柳叶刀痴呆症预防、干预和护理委员会首次强调，需要考虑不同心血管和代谢风险因素的组合与认知功能障碍的关系[31]。近年来，心血管代谢共病和认知功能障碍之间的关系研究成为热点方向。2022 年，ABIGAIL 等[32]基于 SNAC-K 数据，对 2 577 名 60 岁以上无痴呆的参与者进行了为期 12 年的随访，发现心血管代谢共病与认知功能障碍的关系：（1）认知功能的下降会随着心血管代谢共病数量的增加而呈剂量依赖性加速；（2）心血管代谢共病使认知功能障碍的发生风险增加近 1 倍，发展为痴呆症的时间约提前 2 年；（3）心血管代谢共病对认知功能障碍的破坏性影响可能在老年早期（<78 岁）比老年晚期（≥78 岁）更明显。2023 年，ABIGAIL 等[12]基于瑞典双胞胎全国性数据库（Swedish Twin Registry，STR），对 17 913 名≥60 岁的无痴呆参与者进行了 18 年的随访，结果也证明了心血管代谢共病会增加认知功能障碍的发生风险，中年时出现的心血管代谢共病更能导致认知功能障碍发生。该研究的优势是基于独特的、遗传信息丰富的双胞胎研究设计，有利于探索在遗传背景下心血管代谢共病在认知关联中的作用。然而，该数据库也仅包括住院和门诊护理记录，无法获取初级保健机构的数据。此外，患有心血管代谢共病的人可能比没有心血管代谢共病的人更频繁地接受医疗服务，故更有可能被诊断为认知功能障碍，导致研究结果会被过高的估计。

此外，有研究根据不同性别探究了与认知功能障碍相关的慢性病共病模式。CATHERINE 等[7]基于 UK Biobank cohort 数据分析发现，与无慢性病共病患者相比，女性高血压、糖尿病、冠心病共病群组和疼痛、骨质疏松、消化不良共病群组以及男性的糖尿病、高血压共病群组和冠心病、高血压、脑卒中共病群组认知功能障碍的发生风险最高。我国台湾学者[33]基于一项前瞻性队列研究（2011—2019 年）分析也发现，男性慢性病共病模式为精神模式、肾-血管模式和癌症-泌尿模式，女性为精神模式、心血管代谢模式和癌症-内分泌模式。

综上，慢性病共病模式的分类可以提高对认知功能障碍风险人群的识别能力，并突出了针对疾病群组而不是单个风险因素来预防认知功能障碍的必要性，为制定具有临床指导性的预防策略提供参考。然而，这些研究多在高收入国家的局部地区开展，且研究对象多侧重于老年人群，慢性病共病的评估方法也存在不同。因此，有必要在我国文化背景下，采用科学的慢性病共病聚类方法，探究不同年龄组、性别组等特征的慢性病共病模式与认知功能障碍的关系，为今后精准干预实践提供科学的人群筛选标准和数据支撑。

5 慢性病共病致认知功能障碍的发生机制

目前，慢性病共病患者认知功能障碍的作用机制尚未被专门研究，但有几个潜在的病因机制可以解释二者间的联系。近年来，已有研究发现低度慢性炎症、脑血管问题发生频率增加、疾病累积效应和脑供氧不足等可能会增加慢性病共病患者的认知功能障碍发生风险[34-35]。例如，慢性疾病常伴有低度慢性炎症，炎症和遗传易感性会进一步提高慢性病共病组合的认知功能障碍发生风险；慢性病共病可能会产生慢性疾病聚集的特定累积效应，最终加速认知功能的衰退，导致认知功能障碍；大脑供氧减少导致神经元死亡是一个潜在的因果机制，心肺疾病引起长期缺氧，使个体易发生认知功能障碍。此外，一个重要的潜在机制是心血管代谢疾病，这支持了老龄化过程中潜在的心脑联系[36]。首先，心血管代谢性共病可能通过几种相互重叠的机制导致脑血管和神经退行性病变[37]。作为二型糖尿病特征的慢性高血糖会导致氧化应激，这是脑部动脉粥样硬化和神经退行性病变的基础过程，也会通过对髓鞘的毒性作用直接导致神经元死亡。二型糖尿病的另一个病理生理特征是脑胰岛素抵抗与 tau 过度磷酸化和淀粉样蛋白-β 的生成增加有关。此外，慢性脑灌注不足导致脑卒中或心脏病而引起的心脏血液输出量减少，可改变脑血流速度，导致脑血管病变的发生[38]。脑灌注不足也会引发脑缺氧，从而影响肽的清除并促进淀粉样蛋白-β 的沉积[39]。此外，心血管代谢共病所特有的内皮功能障碍会破坏血脑屏障的完整性，从而导致淀粉样蛋白-β 的清除能力受损[40]。炎症是上述多种机制的交汇点，在心血管代谢共病的发病机制中发挥着重要作用[41]，并可能加速神经退行性病变和脑血管病变的进展[42]。

综上，当前国内外学者对慢性病共病患者认知功能障碍潜在发生机制的研究仍处于初步发展阶段，慢性病共病模式影响认知功能障碍的确切生物学途径也有待阐明，现有的文献资料仍有限，今后需开展更多实验研究来探究其发生机制。

6 慢性病共病患者认知功能障碍的防控策略

6.1 突出多学科防治新视角，注重生活方式的重要性

健康生活方式为降低与慢性病共病相关认知功能障碍的发生风险提供了证据，凸显了综合生活方式干预的潜力，而不是专注于单一的生活方式行为，以防止慢性病共病患者的认知能力下降[28]。目前，许多研究证实了多领域生活方式干预（饮食咨询、体育锻炼、认知训练、血管和代谢风险监测）可以改善认知功能障碍风险

人群的认知功能状况[43]，但在慢性病共病患者中尚未得到证实。此外，数字干预为慢性病共病患者的认知健康干预提供了可行的解决方案，一项 Meta 分析结果显示，基于网络的多领域生活方式计划优化了健康成人的认知，基于网络的生活方式计划可以积极影响认知健康结果，并有助于预防认知功能障碍的发生和发展[43]。因此，关注慢性病共病和认知功能障碍共同的可改变生活方式风险因素，采用跨学科防治策略，实施多领域生活方式干预是保持或改善认知功能的可行方法。

6.2 强化主动健康新思路，创新自我管理新模式

慢性病患者需要坚持自我管理方案，以保持最佳的健康状态，避免疾病的加重和并发症的发生。越来越多的证据表明，自我管理方案可以促进慢性病患者获得更高水平的健康和福祉，能激励他们在医疗保健中发挥积极主动的自我作用[44]。对于慢性病共病患者来说，有效的自我管理是维持健康状况和预防认知功能障碍发生的有效策略。倡导其意识慢性病共病潜在的认知功能障碍风险增加，对于他们的认知健康维护而言是一种可行性强的预防措施[29]。因此，医护人员需要根据慢性病共病患者的特征，创新自我健康监测、慢性病管理和认知功能预防相结合的自我管理新模式，鼓励慢性病共病患者树立主动健康思路，帮助其参与和利用新技术来支持自我管理，以期降低认知功能障碍的发生风险，提高生活质量。

6.3 探索与我国认知功能障碍相关的慢性病共病模式，精准优化药物治疗方式

目前，探究与认知功能障碍相关的慢性病共病模式研究多集中在西方国家。然而，不同国家人群的健康行为、饮食习惯和环境因素存在差异，在西方国家发现的共病模式可能并不适用于我国慢性病共病患者的分类[25, 29-30]。此外，我国台湾学者的研究样本量较小（449人），导致样本代表性不高，不能全面反映我国慢性病共病患者的特征[33]。因此，未来需要根据我国大型前瞻性队列数据，探索与认知功能障碍相关的慢性病共病模式，针对特定共病模式提供个性化的认知防控方案，合理地对慢性病共病进行预防控制、干预和管理是促进健康、降低认知功能障碍发生风险的重点。在药物治疗方面，一项 Meta 分析研究表明，通过药物优化或药物干预可以改善老年慢性病患者的认知功能，但该研究报告中仍不清楚可能具体归因于药物优化对认知功能的干预影响，因为改善认知的非药理学方法也可能在改善认知功能方面发挥重要作用[45]。目前关于药物优化或药物干预（不包括抗痴呆药物）对认知功能影响的研究仍十分有限，亟需大规模、前瞻性的高质量临床试验来使用综合评估工具评估经过验证的药物优化方法或药物干预对认知功能的影响。因此，迫切需要探究慢性病共病患者合理用药方法，以期预防（或逆转）认知功能障碍的发生与发展，进而有效改善认知功能。

7 小结

本研究聚焦慢性病共病患者认知功能障碍，围绕流行病学特征、影响因素、共病模式、发生机制和防控策略等视角展开综述，为制定有针对性的干预措施以减少或延缓认知功能障碍的发生风险提供参考。年龄、性别、多重用药、疾病数量和生活方式等因素会影响慢性病共病患者的认知功能障碍的发生风险。不同慢性病共病模式对认知功能的影响存在差别，特别需要关注心血管代谢共病模式。本研究建议，医护人员需要关注针对慢性病共病模式来预防认知功能障碍的必要性，积极识别慢性病共病认知功能障碍的风险人群，关注其共同的可改变风险因素，开发以自我管理为核心，跨学科、多领域的创新干预模式，以期加强对认知功能障碍的防控，推动健康老龄化发展。

作者贡献：信博负责文章的设计、构思和文献的整理及论文写作；吴艺新、张迪、何雨欣、杨珊负责文献收集；李梦驰负责论文修订；蒋文慧负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

信博：https://orcid.org/0000-0003-0911-3311

蒋文慧：https://orcid.org/0000-0003-2055-3609

参考文献

[1] GERDTS E，REGITZ-ZAGROSEK V. Sex differences in cardiometabolic disorders［J］. Nat Med，2019，25（11）：1657-1666. DOI：10.1038/s41591-019-0643-8.

[2] FABBRI E，AN Y，ZOLI M，et al. Association between accelerated multimorbidity and age-related cognitive decline in older Baltimore longitudinal study of aging participants without dementia［J］. J Am Geriatr Soc，2016，64（5）：965-972. DOI：10.1111/jgs.14092.

[3] CALDERÓN-LARRAÑAGA A，VETRANO D L，ONDER G，et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population：a proposal for its operationalization［J］. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2017，72（10）：1417-1423. DOI：10.1093/gerona/glw233.

[4] MARENGONI A，ANGLEMAN S，MELIS R，et al. Aging with multimorbidity：a systematic review of the literature［J］. Ageing Res Rev，2011，10（4）：430-439. DOI：10.1016/j.arr.2011.03.003.

[5] KOYANAGI A，LARA E，STUBBS B，et al. Chronic physical conditions，multimorbidity，and mild cognitive impairment in low- and middle-income countries［J］. J Am Geriatr Soc，2018，66（4）：721-727. DOI：10.1111/jgs.15288.

[6] VASSILAKI M，AAKRE J A，CHA R H，et al. Multimorbidity and risk of mild cognitive impairment［J］. J Am Geriatr Soc，2015，63（9）：1783-1790. DOI：10.1111/jgs.13612.

[7] CALVIN C M，CONROY M C，MOORE S F，et al. Association of

multimorbidity，disease clusters，and modification by genetic factors with risk of dementia［J］. JAMA Netw Open，2022，5（9）：e2232124. DOI：10.1001/jamanetworkopen.2022.32124.

［8］AARTS S，VAN DEN AKKER M，TAN F E，et al. Influence of multimorbidity on cognition in a normal aging population：a 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study［J］. Int J Geriatr Psychiatry，2011，26（10）：1046-1053. DOI：10.1002/gps.2642.

［9］JACOB L，HARO J M，KOYANAGI A. Physical multimorbidity and subjective cognitive complaints among adults in the United Kingdom：a cross-sectional community-based study［J］. Sci Rep，2019，9（1）：12417. DOI：10.1038/s41598-019-48894-8.

［10］ELDHOLM R S，PERSSON K，BARCA M L，et al. Association between vascular comorbidity and progression of Alzheimer's disease：a two-year observational study in Norwegian memory clinics［J］. BMC Geriatr，2018，18（1）：120. DOI：10.1186/s12877-018-0813-4.

［11］BEN HASSEN C，FAYOSSE A，LANDRÉ B，et al. Association between age at onset of multimorbidity and incidence of dementia：30 year follow-up in Whitehall II prospective cohort study［J］. BMJ，2022，376：e068005. DOI：10.1136/bmj-2021-068005.

［12］DOVE A，GUO J，MARSEGLIA A，et al. Cardiometabolic multimorbidity and incident dementia：the Swedish twin registry［J］. Eur Heart J，2023，44（7）：573-582. DOI：10.1093/eurheartj/ehac744.

［13］SHANG X W，ZHANG X L，HUANG Y，et al. Association of a wide range of individual chronic diseases and their multimorbidity with brain volumes in the UK Biobank：a cross-sectional study［J］. EClinicalMedicine，2022，47：101413. DOI：10.1016/j.eclinm.2022.101413.

［14］SHANG X W，ZHU Z T，ZHANG X L，et al. Association of a wide range of chronic diseases and apolipoprotein E4 genotype with subsequent risk of dementia in community-dwelling adults：a retrospective cohort study［J］. EClinicalMedicine，2022，45：101335. DOI：10.1016/j.eclinm.2022.101335.

［15］周思静，罗邦安，曹慧，等. ≥65岁居民老年痴呆流行病学特征及其与慢性病共病的相关性研究［J］. 中国全科医学，2023，26（29）：3616-3621. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0234.

［16］SONG X W，MITNITSKI A，ROCKWOOD K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia［J］. Neurology，2011，77（3）：227-234. DOI：10.1212/WNL.0b013e318225c6bc.

［17］CHARLSON M E，POMPEI P，ALES K L，et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies：development and validation［J］. J Chronic Dis，1987，40（5）：373-383. DOI：10.1016/0021-9681（87）90171-8.

［18］WASTESSON J W，MORIN L，TAN E C K，et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults：a narrative review［J］. Expert Opin Drug Saf，2018，17（12）：1185-1196. DOI：10.1080/14740338.2018.1546841.

［19］NAFTI M，SIROIS C，KRÖGER E，et al. Is benzodiazepine use associated with the risk of dementia and cognitive impairment-not dementia in older persons? the Canadian study of health and aging［J］. Ann Pharmacother，2020，54（3）：219-225. DOI：10.1177/1060028019882037.

［20］BOYD C M，DARER J，BOULT C，et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases：implications for pay for performance［J］. JAMA，2005，294（6）：716-724. DOI：10.1001/jama.294.6.716.

［21］KALISCH ELLETT L M，PRATT N L，RAMSAY E N，et al. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia［J］. J Am Geriatr Soc，2014，62（10）：1916-1922. DOI：10.1111/jgs.13054.

［22］WANG Z D，MARSEGLIA A，SHANG Y，et al. Leisure activity and social integration mitigate the risk of dementia related to cardiometabolic diseases：a population-based longitudinal study［J］. Alzheimers Dement，2020，16（2）：316-325. DOI：10.1016/j.jalz.2019.09.003.

［23］SAKAKIBARA B M，OBEMBE A O，ENG J J. The prevalence of cardiometabolic multimorbidity and its association with physical activity，diet，and stress in Canada：evidence from a population-based cross-sectional study［J］. BMC Public Health，2019，19（1）：1361. DOI：10.1186/s12889-019-7682-4.

［24］FREISLING H，VIALLON V，LENNON H，et al. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases：a multinational cohort study［J］. BMC Med，2020，18（1）：5. DOI：10.1186/s12916-019-1474-7.

［25］GRANDE G，MARENGONI A，VETRANO D L，et al. Multimorbidity burden and dementia risk in older adults：the role of inflammation and genetics［J］. Alzheimers Dement，2021，17（5）：768-776. DOI：10.1002/alz.12237.

［26］BARULLI D，STERN Y. Efficiency，capacity，compensation，maintenance，plasticity：emerging concepts in cognitive reserve［J］. Trends Cogn Sci，2013，17（10）：502-509. DOI：10.1016/j.tics.2013.08.012.

［27］NYBERG L，LÖVDÉN M，RIKLUND K，et al. Memory aging and brain maintenance［J］. Trends Cogn Sci，2012，16（5）：292-305. DOI：10.1016/j.tics.2012.04.005.

［28］JIN Y Z，LIANG J，HONG C L，et al. Cardiometabolic multimorbidity，lifestyle behaviours，and cognitive function：a multicohort study［J］. Lancet Healthy Longev，2023，4（6）：e265-e273. DOI：10.1016/S2666-7568（23）00054-5.

［29］RAMOS-VERA C，SAINTILA J，O'DIANA A G，et al. Identifying latent comorbidity patterns in adults with perceived cognitive impairment：network findings from the behavioral risk factor surveillance system［J］. Front Public Health，2022，10：981944. DOI：10.3389/fpubh.2022.981944.

［30］KHONDOKER M，MACGREGOR A，BACHMANN M O，et al. Multimorbidity pattern and risk of dementia in later life：an 11-year follow-up study using a large community cohort and linked electronic health records［J］. J Epidemiol Community Health，2023，77（5）：285-292. DOI：10.1136/jech-2022-220034.

［31］LIVINGSTON G，HUNTLEY J，SOMMERLAD A，et al. Dementia prevention，intervention，and care：2020 report of the Lancet

Commission [J] . Lancet, 2020, 396 (10248) : 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30367-6.
[32] DOVE A, MARSEGLIA A, SHANG Y, et al. Cardiometabolic multimorbidity accelerates cognitive decline and dementia progression [J] . Alzheimers Dement, 2022. DOI: 10.1002/alz.12708.
[33] HSIEH P I, CHEN Y C, CHEN T F, et al. Multimorbid patterns and cognitive performance in the presence of informative dropout among community-dwelling Taiwanese older adults [J] . Innov Aging, 2023, 7 (2) : igad012. DOI: 10.1093/geroni/igad012.
[34] SHABIR O, MOLL T A, MATUSZYK M M, et al. Preclinical models of disease and multimorbidity with focus upon cardiovascular disease and dementia [J] . Mech Ageing Dev, 2020, 192: 111361. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111361.
[35] PEERS C, DALLAS M L, BOYCOTT H E, et al. Hypoxia and neurodegeneration [J] . Ann N Y Acad Sci, 2009, 1177: 169-177. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05026.x.
[36] QIU C X, FRATIGLIONI L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(5): 267-277. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.223.
[37] BIESSELS G J, DESPA F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications [J] . Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (10) : 591-604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
[38] PASE M P, GRIMA N A, STOUGH C K, et al. Cardiovascular disease risk and cerebral blood flow velocity [J] . Stroke, 2012, 43 (10) : 2803-2805. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.666727.
[39] DOTTI C G, STROOPER B D. Alzheimer's dementia by circulation disorders: when trees hide the forest[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(2): 114-116. DOI: 10.1038/ncb0209-114.
[40] ZUO W H, WU J H. The interaction and pathogenesis between cognitive impairment and common cardiovascular diseases in the elderly [J] . Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13: 20406223211063020. DOI: 10.1177/20406223211063020.
[41] DONATH M Y, MEIER D T, BÖNI-SCHNETZLER M. Inflammation in the pathophysiology and therapy of cardiometabolic disease [J] . Endocr Rev, 2019, 40 (4) : 1080-1091. DOI: 10.1210/er.2019-00002.
[42] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J] . Lancet Neurol, 2015, 14 (4) : 388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422 (15) 70016-5.
[43] NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial [J] . Lancet, 2015, 385 (9984) : 2255-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60461-5.
[44] BARLOW J H, BANCROFT G V, TURNER A P. Self-management training for people with chronic disease: a shared learning experience [J] . J Health Psychol, 2005, 10 (6) : 863-872. DOI: 10.1177/1359105305057320.
[45] PAZAN F, PETROVIC M, CHERUBINI A, et al. A systematic review of the current evidence from randomised controlled trials on the impact of medication optimisation or pharmacological interventions on quantitative measures of cognitive function in geriatric patients [J] . Drugs Aging, 2022, 39 (11) : 863-874. DOI: 10.1007/s40266-022-00980-9.

（收稿日期：2023-10-11；修回日期：2024-01-10）
（本文编辑：毛亚敏）